10

Ein Fall
von
osteoplastischem Magenkrebs.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

Hohen Medicinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Paul Röllmann

aus

Rhynern (Westfalen).

WÜRZBURG

Paul Scheiner's Buchdruckerei (Dominikanerstrasse 6)

1904.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr Geh.-Rat Prof. Dr. v. Rindfleisch.

Unter heteroplastischen Karzinomen versteht man, wörtlich genommen, solche Krebse, die auf andere Gewebe anbildend wirken. Es kann nun sein, dass diese Anbildung die Zerstörung überwiegt, ihr gleichen Schritt hält oder auch nur so minimal ist, dass sie in mikroskopischen Dimensionen bleibt. Wenn sie stark ausgeprägt ist, äussert sie sich in einer Verdichtung und Massenzunahme der betroffenen Gewebe. Diese Proliferation ist beobachtet an allen Abkömmlingen des mittleren Keimblattes, hauptsächlich am Bindegewebe, an den Muskeln und Knochen. Am häufigsten und der Beobachtung am leichtesten zugänglich sind Wucherungen des Bindegewebes bei Karzinomen. Es soll daher in Folgendem zunächst von diesen desmoplastischen Krebsen die Rede sein, und zugleich die durch sie erzeugte Bindegewebsproliferation in ihrer Entstehung und ihrem Verlauf als Typus für alle Gewebswucherungen auf karzinomatöser Grundlage hingestellt und ausführlicher erörtert werden.

Bei den Krebsen beobachten wir sehr verschiedene Grade der Konsistenz, von den ganz weichen zu den äusserst harten alle Zwischenstufen. Wenn wir mikroskopisch die einzelnen Formen untersuchen, so bemerken wir, dass die Verschiedenheit in der Härte durch eine verschieden starke Ausbildung des Stromas bedingt ist. Gehen wir daher von der Grundfrage aus, woher das Stroma rührt und erörtern im Anschluss daran diejenigen Faktoren, von denen die Neubildung von Stroma abhängig ist.

Ueber die Art und Weise der Bildung des Stromas kann uns nur das Mikroskop Aufschluss geben. *Borst* hat in seinem Werke; „Die Lehre von den Geschwülsten“

die Entstehung des Stromas und seine weitere Entwickelung in den einzelnen Phasen anschaulich dargestellt. Legen wir daher Folgendem seine Ausführungen zu Grunde. Das Stroma kann entweder durch das vorhandene Stützgewebe der von der Geschwulst durchwachsenen Gewebe und Organe dargestellt werden, oder es ist ein neugebildetes. In ersterem Falle verhält sich das präexistierende Gewebe dem eindringenden Epithel gegenüber entweder nahezu völlig passiv, indem es sich von den Karzinomzellen infiltrieren, entfalten und teilweise völlig auflösen lässt, oder, und das ist häufiger, man findet reaktive und entzündliche Veränderungen im Stroma: Hyperämische Zustände, kleinzellige Infiltrate, Schwellung und Vermehrung der fixen Zellen. Diesen Vorgang kann man aber noch nicht als eine eigentliche Desmoplasie bezeichnen. Diese setzt bedeutendere proliferative Prozesse voraus, die wieder in zwei verschiedenen Intensitätsgraden auftreten können, welche beide das Gemeinsame haben, dass sie sich mikroskopisch deutlich als Verdichtung und dem Gefühl als Verhärtung der krebsig ergriffenen Teile darstellen. Zunächst kann es zu einer Massenzunahme der vorhandenen alten Bindegewebslager kommen und zwar durch fortgesetzte Teilung und Vermehrung der fixen Zellen (Bindegewebszellen, Endothelien) im Verein mit Gefässneubildung, die natürlich die Grundlage für alle heteroplastischen Vorgänge abgeben muss. Es entsteht so ein an Wanderzellen und fibroplastischen Zellen reiches Granulationsgewebe, das der weiteren Umwandlung in fibrilläres Bindegewebe fähig ist. Andererseits führt die Desmoplasie, wenn sie in exquisiter Weise Platz greift, zur Bildung ganz neuer Stromalager. Das neugebildete Stroma geht aus dem alten präexistierenden hervor und zwar durch Wucherung und Aussprossung. Hand in Hand damit geht eine Neubildung von Gefässen, die zunächst oft überreichlich ist.

Um diese Vorgänge zu erklären, müssen zwei Voraussetzungen gemacht werden. Einmal müssen die in das

Bindegewebe eingedrungenen Krebszellen einen Reiz auf dasselbe ausüben. Sei es nun, dass man diesen Reiz physikalisch als Fremdkörperwirkung oder chemisch als Säftewirkung auffasst, immer handelt es sich um eine spezifische formative Einwirkung auf das Stroma. Dieser spezifische Einfluss äussert sich in dem so sehr verschiedenen Reiz der einzelnen Karzinome auf das Bindegewebe. Die einen belassen das präexistierende Gewebe in fast völlig passivem Zustand, die anderen regen es schon bei den kleinsten Eruptionen zu mächtiger Wucherung an. Von den letzteren rufen sogar manche bei allen ihren Metastasen ganz die gleiche Reaktion im Bindegewebe hervor, wie an der Stelle der Primärgeschwulst. Diese Reaktionsfähigkeit ist die zweite Voraussetzung zur Erklärung der desmoplastischen Prozesse. Sie ist gewiss individuellen, allgemeinen und lokalen Schwankungen unterworfen, im übrigen aber wird durch sie bei gleichem Reiz immer die gleiche Wucherung hervorgerufen, d. h, die Proliferation ist in ihrer Stärke und Beschaffenheit vollkommen abhängig von dem ursächlichen Reiz, sie ist deshalb keine Konstante. Für sich betrachtet wuchert das Bindegewebe aber unabhängig, d. h. es wird und wächst hier gerade so, wie wir es sonst bei entzündlichen Vorgängen akuter und chronischer Art beobachten. Diese Selbständigkeit ist es nun, die ihm einen Einfluss gibt auf den Verlauf der Karzinomentwicklung, indem die Bindegewebsproliferation im stande ist, da, wo sie zur Retraktion und Narbenbildung führt, das Wachstum des Karzinomparenchyms einzuschränken oder gar völlig aufzuheben; die einzelnen Faserzüge, die sich nach allen möglichen Richtungen durchkreuzen und durchsetzen, ziehen sich um die in ihren Spalten und Alveolen befindlichen Krebsnester zusammen und schneiden sie von der Ernährung ab; der fettige Detritus wird aufgesogen, und es entsteht ein fast lückenloses Narbengewebe, dem man ohne weiteres seine Eigenschaft als Krebsnarbe nicht ansieht. So ist durch die vom Krebsgewebe inaugurierte

Desmoplasie eine lokale Krebsheilung zu stande gekommen. Dass es bei einer lokalen Heilung bleibt, rührt daher, dass, wenn an dem Ausgangspunkt einer krebsigen Infiltration das Bindegewebe alle Stadien der Wucherung bis zur vollendeten Narbenbildung durchgemacht hat, an der Peripherie des entstandenen Knotens die Krebszellen noch ungehindert weiter wachsen können, und die dort erst entstehende entzündliche Infiltration oder Entwicklung eines Granulationsgewebes gewiss gerade geeignet ist, den Krebszellen das Vordringen zu erleichtern, sodass man die dem Karzinom vorangehenden Leukozyten und wuchernden jungen Gewebszellen gewissermassen als die Pioniere der Krebsinvasion bezeichnen kann.

In einem solchen desmoplastisch affizierten krebsigen Gewebe findet man feste, oft ausserordentlich harte, weissglänzende, fibromartige Massen, die beim Durchschneiden knirschen und nicht selten an entzündliche Schwielen erinnern. Man spricht dann von Skirrhus, Faserkrebs, und dieser ist als der Typus eines desmoplastischen Karzinoms zu betrachten. Er ist ein Drüsenkrebs und kommt am häufigsten in der Mamma, demnächst im Magen, in der Leber und anderen offen mündenden Drüsen vor.

Gehen wir nun über zur Besprechung der zweiten Art der heteroplastischen Karzinome, der myoplastischen, so muss zunächst gesagt werden, dass diese nicht so häufig sind als die ersten, und dass Proliferationsprozesse bei den quergestreiften Muskeln nur in mikroskopisch nachweisbarer Ausdehnung vorkommen. Nach *Borst* hat *Fujinami* das Verhalten von quergestreifter Muskulatur an der Grenze infiltrativ wachsender Geschwülste eingehend studiert. Man trifft die Tumorzellen nicht nur zwischen den einzelnen Fasern, sondern auch häufig innerhalb der Sarkolemmschläuche. Man findet nicht nur alle Formen der Degeneration (einfache und pigmentöse Atrophie, Verschwinden der Querstreifung, Hervortreten einer deutlichen Längsstreifung, Zerfall in Längsfibrillen u. s. w., fettige hyaline

und wachsartige Degeneration), sondern auch eine mehr direkte Auflösung der kontraktilen Substanz durch die Geschwulstzellen in Gestalt von lakunärer Resorption, röhrenartige Degeneration durch Aushöhlung der Fasern seitens der Tumorzellen u. s. w.; endlich beobachtet man kolbige Auftreibungen der Fasern, Auflösung der Fasern in Zellen, Bildung von Riesenzellen und synzytiumartigen Massen.

Daneben treten häufig, wenn auch nur vorübergehend, Wucherungen auf: Vergrösserung (Hyperchromatose) und Vermehrung der Muskelkerne, Bildung rosenkranzartiger Kernreihen, Entstehung von Muskelknospen u. s. w. Dass die Sarkolemmkerne häufig wuchern und sich wahrscheinlich später an der Stromabildung beteiligen können, sei nur beiläufig erwähnt. *Borst* hält diese progressiven Prozesse teils durch allerlei direkte Reizwirkungen bedingt, teils fasst er sie auf als Versuch zur Regeneration. Es sei dann noch erwähnt, dass etwa im Stroma vorhandene Muskelfasern auch vorübergehend hypertrophische oder regenerative Erscheinungen (Kernvermehrung, Knospung) darbieten können.

Auch an den glatten Muskelfasern sind meistens nur regressive Vorgänge zu beobachten, die bestehen in Atrophie, fettiger Metamorphose und Schwund. Ob eine hier und da vorhandene Hyperchromatose im Sinne einer regressiven oder progressiven Veränderung zu deuten ist, ist nach *Borst* fraglich. Makroskopisch sichtbare Proliferationsvorgänge an glatten Muskeln sind bei Magenkarzinomen beobachtet und zwar hauptsächlich bei Skirrhen. Da die glatte Muskulatur wegen ihres dichten Gefüges dem Vordringen der Karzinomzellen oft bemerkenswerten Widerstand entgegengesetzt, so ist es denkbar, dass gerade hierdurch, weil so eine länger dauernde Reizung der Muskulatur ohne Invasion der Krebselemente stattfindet, ein Grund abgegeben wird für hypertrophische und hyperplastische Vorgänge, die so stark werden können, dass aus ihnen eine bedeutende Verdickung der Magenwand resul-

tiert. Diese Verdickung wird eine Ausbreitung der karzinomatösen Wucherung durch die Magenwand auf das Peritonäum und in andere Organe, wohl auch eine Perforation hintanhalten können. Ebenso wird sie bei Pylorusstenose kompensierend wirken, eventuell durch diese noch vermehrt werden können. So kann man auch diesen Prozess, wie die Desmoplasie, im Sinne einer lokalen Heilung auffassen.

Die interessanteste Gruppe unter den heteroplastischen Karzinomen bilden die osteoplastischen. Sie sind in mancherlei Hinsicht merkwürdig und müssen deshalb besonders eingehend unter Berücksichtigung der vorhandenen Literatur behandelt werden. Der Name stammt von *v. Recklinghausen,* dem Strassburger Pathologischen Anatomen; er hat zuerst weitgehende Untersuchungen darüber angestellt und die Ergebnisse in einer Arbeit veröffentlicht über: „Die fibröse und deformierende Ostitis, die Osteomalazie und die osteoplastische Karzinose in ihren gegenseitigen Beziehungen.“ (Festschrift für Virchow 1891.) Er hatte fünf Fälle von primärem Prostatakrebs beobachtet, bei denen Metastasen in den Knochen gefunden wurden, die zur Knochenneubildung geführt hatten. Es war nicht so, dass die Karzinome gegen den Knochen hingewachsen wären und ihn sekundär beteiligt hätten, sondern in entfernten Knochen waren Metastasen aufgetreten und zwar nur im Mark. Auf Grund des Studiums dieser Fälle gelang es nun *v. Recklinghausen* erstens, nachzuweisen, dass die Prostatakarzinome einen ganz bestimmten Typus der Metastasierung im Skelettsystem verfolgen, da die Sitze der Metastasen, sowie ihre Form und die durch sie bewirkten Veränderungen der äusseren Gestalt und inneren Struktur der Knochen in den einzelnen Fällen ausserordentlich ähnlich waren. Das Eigentümliche dieser Fälle bestand hauptsächlich darin, dass der Krebs besonders das Becken, den unteren Teil der Wirbelsäule, die Knochen der unteren Extremitäten, vorzugsweise Femur, und die Diploë des

Schädels befallen hatte und zwar als diffuses infiltrierendes Karzinom, sodass eine scharfe Abgrenzung und Sonderung in Einzelherde oft nicht gelang. Zweitens waren die Metastasen an bestimmten Stellen der befallenen Knochen zu finden und zwar in den langen Röhrenknochen immer im proximalen Teil. Drittens waren Metastasen nur in den regionären Lymphdrüsen und den erwähnten Knochen vorhanden, dagegen die Weichteile, Leber, Nieren, Peritonäum u. s. w., die sonstigen Lieblingssitze der Metastasen, freigeblieben. Viertens hatten in allen Fällen die primären Herde geringe Neigung zu degenerieren, sie waren klein, nicht osteoplastisch und hatten während des Lebens geringe oder keine Erscheinungen gemacht. Fünftens waren im Gegensatze dazu die metastatischen Tumoren in den Knochen zahlreich und vorgeschritten und hatten nicht nur die alte Knochensubstanz schwinden gemacht, sondern auch Knochengewebe neugebildet. Diese Neubildung hatte an vielen Stellen hochgradige Osteosklerose und Eburneation zur Folge gehabt; ferner waren durch periostale Auflagerungen Verdickungen und bizarre Exkreszenzen entstanden. Dieser wichtige Satz wird nach *v. Recklinghausen* durch folgende Punkte bewiesen:

1. durch das regelmässige Vorkommen des aus spongiösem Knochengewebe bestehenden Kernes oder Grundstocks im Innern auch der kleinsten und jüngsten Tumoren, welche in der Markhöle gewachsen sind,
2. durch die grossartige Sklerose, man kann schon sagen, die vollständige Eburneation der axialen Spongiosateile im Schenkelknochenhalse,
3. durch die Verdichtung, welche auch im Innern der kurzen Knochen innerhalb der affizierten Stellen stets zu Tage tritt, vor allem an den Rippen und Wirbeln,
4. durch die radiäre Strahlung und sternartige Zeichnung der Durchschnitte verschiedener Tumoren und

5. durch das mächtige Osteophyt, welches in den Aussen-Tumoren erscheint, d. h. den Tumoren, die bis unter das Periost vorgedrungen sind und dasselbe emporgehoben haben.

Zur Erklärung dieser merkwürdigen Vorgänge müssen zwei Fragen beantwortet werden:

1. Wie kommt es, dass gerade das Knochenmark neben den örtlichen Lymphdrüsen von der Metastasierung befallen wird?
2. Weshalb wird das Knochenmark ausschliesslich befallen?

Was die erste Frage betrifft, so nimmt v. *Recklinghausen* Folgendes an: Krebszellen gelangen von dem Orte der Primärgeschwulst, der Prostata, in die regionären Lymphdrüsen und von diesen in den Kreislauf. Sie sind nun bestrebt, sich irgendwo festzusetzen. Hierzu ist kein Blutgefässbezirk so geeignet wie der des Knochenmarks und zwar aus folgenden Gründen. An Stellen, wo die Blutbahn rasch weit wird, wo sich Wirbel bilden in den Wandschichten des Stromes, können korpuskuläre Elemente angesiedelt werden und zwar mit Fortbestand der Strömung. In dem letzteren Umstand liegt die Eigenartigkeit der v. *Recklinghausen*'schen Hypothese, indem er eine Erklärung versucht ohne die Annahme einer Kapillarembolie, weil dann ja unbedingt in allen möglichen Organen Metastasen auftreten müssten. Für die von ihm angenommene Art der metastatischen Fixierung, bezüglich für die Herstellung der dazu erforderlichen abnormen Zirkulationsverhältnisse, erscheinen nun die Venen und die venösen Kapillaren des Knochenmarkes nach ihrem Bau und nach ihrer Anordnung vor den Gefässbezirken anderer Organe in bevorzugter Weise geeignet, erstens da sie im Verhältnis zur ganzen arteriellen Strombahn unverhältnismässig weit sind, zweitens da ihre Wand äusserst dünn ist und muskulöser Elemente gänzlich entbehrt. Vor anderen Organen mit ebenso mächtiger Entwickelung des Systems der venösen Kapillaren, vor der

Milz und dem kavernösen Gewebe, hat das Knochenmark die weitere Eigentümlichkeit voraus, dass es in der unnachgiebigen Kapsel der Kompakta eingesperrt ist, dass es daher den venösen Kanälen unmöglich ist zu kollabieren und ihre Weite einem irgendwie verminderten Zufluss von Blut anzupassen. So lange die zuführenden arteriellen Gefässe zusammengezogen und verengert sind, ist die Blutbahn am Übergang in das Gebiet der venösen Kapillaren relativ zu weit; hier entsteht eine ruhende Wandschicht, in welcher korpuskuläre Elemente, hier die Krebszellen, nicht nur stehen bleiben, sondern auch einen sehr günstigen Boden zum Wachstum und zur raschen Vermehrung finden.

Die so entstandenen Krebsmassen wachsen nun innerhalb der venösen Kapillaren weiter fort, sie thrombosieren nach und nach grössere Venen des Knochenmarks, dadurch entstehen Störungen der lokalen Zirkulation; es resultiert eine Stauungshyperämie, dieser folgen aktive Kongestionen, die eine üppige Neubildung von Knochen inszenieren, die den Abbau überwiegt. Diese Art der Entstehung der Osteoplastik kann uns nicht Wunder nehmen, wenn wir bedenken, dass überhaupt Stauung knochenbildend wirkt. Man braucht nur zu erinnern an die Trommelschlegelfinger der Lungen- und Herzkranken und die Versuche zur Beschleunigung der Heilung von Frakturen durch temporäre Massenligatur der Gliedmassen.

Das Weiterschreiten dieser Krebse erfolgt natürlich nach den Gefässkanälen. Sie brechen dann an der Oberfläche der Knochen durch die Gefässlöcher hervor, und daher leitet sich die bedeutsame Erscheinung ab, dass die Aussentumoren bezw. die Tumoraufsätze an den Knochen sich dort vorfinden, wo die Oberfläche der Knochen am rauhesten ist, d. i. wo die meisten gröberen Gefässöffnungen an der Knochenrinde zutage treten, während die glatten Partien d. i. die Ansatzstellen der Muskulatur und Bänder ausgespart sind. Eine Erweiterung dieser Hypothese hat *Kolisko:* (Wiener medizinische Presse 1896) gegeben, indem

er für die Eigenschaft, dass in typischer Weise die proximalen Teile der langen Röhrenknochen von den Metastasen eingenommen werden, an die Art der Blutversorgung der letzteren erinnert, die so erfolgt, dass die in die Foramina nutritia eintretenden Gefässe ihre direkte Fortsetzung distalwärts haben, während die proximalen Anteile durch rückläufige Äste versorgt werden. Diese Erschwerung des Kreislaufes soll die Ansiedelung der Krebskeime erleichtern.

Die *v. Recklinghausen*'sche Hypothese hat offenbar die Lücke, dass sie zwar die Art und Weise der Metastasierung im Knochen erklärt, aber keine Antwort gibt auf die zweite Frage, weshalb das Knochenmark ausschliesslich befallen wird. Um eine Deutung hierfür zu gewinnen, müssen wir etwas weiter ausholen. Wir haben bisher nur von Prostatakarzinomen als osteoplastischen Krebsen gesprochen. Es gibt aber noch andere, und unter diesen stehen an erster Stelle die Mammakarzinome. Bei diesen sind die Knochenmetastasen am längsten bekannt, und man hat nach der *v. Recklinghausen*'schen Publikation auch in ihnen osteoplastische Vorgänge nachgewiesen. Die Knochenmetastasen nach Prostatakrebsen sind früher als solche nicht erkannt worden, weil man den Primärtumor wegen seiner geringen Ausbildung und seines fast symptomlosen klinischen Verlaufes übersehen hat. *v. Recklinghausen* hat die Aufmerksamktit auf osteoplastische Krebsmetastasen hingelenkt, und daher ist seit dem Jahre 1891 eine Anzahl derselben, die durch Primärkarzinome verschiedener Organe bedingt waren, veröffentlicht. Man hat sie gefunden bei Krebsen der Thyreoidea, des Ovariums, des Uterus, des Magens (*Borst*), der Gallenblase, der Nebennieren usw. Auffällig ist die Bevorzugung von Organen des Geschlechtsapparates und solcher, die mit diesem in Verbindung stehen oder Beziehungen zum Nervensystem haben. *Neusser* (Wiener klinische Wochenschrift 1892) sieht in diesen Organen und dem Knochenmark Glieder eines Systems, die in dem Verhältnis der Blutsverwandt-

schaft stehen. Diese Verwandtschaft soll sich bei Tumoren dieser Organe in einer Vermehrung von Knochenmarkselementen im Blutpräparate ausdrücken. *Bamberger* und *Paltauf* (Wiener klinische Wochenschrift 1899) wollen statt des Ausdrucks Bluts- bloss Verwandtschaft und nehmen an, dass Organe, die in funktionellen Beziehungen stehen, auch chemische Ähnlichkeiten haben, so dass für pathologische Derivate eines Gliedes des Systems bei entsprechend günstigen mechanischen Verhältnissen auch in den verwandten Organen ein guter Nährboden zur Verfügung steht. Eine Andeutung ähnlicher Auffassung finden wir auch schon bei v. *Recklinghausen*, indem er auf das ähnliche Verhältnis der Prostata und Mamma zu den Genitalien hinweist und am Schlusse seiner Arbeit schreibt: „Möge es mir auch in ferneren Untersuchungen gelingen, das Wesen und die ganze Art der krebsigen Affektionen der Prostata dadurch verständlich zu machen, dass wir sie mit den verwandten Arten des Krebses der weiblichen Brustdrüse vergleichen, nicht nur hinsichtlich der ihnen beiden gemeinsamen osteoplastischen Karzinose."

Vielleicht liegt in der Eigenschaft des Knochenmarks als Blutbildungsstätte der Grund, warum alle diese Organe in gleichen Beziehungen zu ihm stehen (von den Autoren als Bluts- und chemische Verwandtschaft aufgefasst). Wir können das eigentümliche Verhalten, dass bei Karzinomen dieser Organe die in die Blutbahn gekommenen Tumorelemente alle denselben Weg in das Knochenmark, dieses Allerheiligste des Knochens (v. *Rindfleisch*) und nur diesen Weg nehmen, wohl nur so deuten, dass es physiologische Beziehungen irgend welcher Art sind, die unter pathologischen Verhältnissen sich in dieser merkwürdigen Anziehungskraft äussern und so unsere Aufmerksamkeit auf sich lenken.

Auch noch in einer anderen Weise kann in diesen Fällen das Knochenmark in seiner Funktion als Blutbildner in Betracht kommen. Wenn ein so grosser Teil desselben

krebsig affiziert wird und sklerosiert, muss dann nicht eine starke Anämie auftreten? Dem ist in der Tat so, und es haben *Braun* (Wiener medizinische Wochenschrift 1896) und *Sternberg* (Jahrbuch der Wiener Kranken-Anstalten 1896) je einen Fall veröffentlicht, der dieses Symptom bot. Der Fall *Brauns* ist dadurch merkwürdig, dass, trotzdem heftige Schmerzen in den Knochen und schwere Anämie den Gedanken einer malignen Geschwulst aufkommen liessen, die Diagnose auf primäres Prostatakarzinom doch nicht gestellt wurde, da der Befund sich als normal darstellte, wie auch selbst die Sektion nur eine mässige Vergrösserung des rechten Lappens ergab. Der Fall von *Sternberg* hat mit dem *Brauns* mannigfache Analogien und ist dadurch besonders interessant, dass es sich um einen malignen Ovarialtumor handelte, um ein Fibrosarkoma ovarii mucocellulare carcinomatodes. Die Patientin war eine 32 jährige Köchin, bei der das erste Symptom ihrer Krankheit eine immer zunehmende Blässe war. Allmählich entstanden Schmerzen in beiden Stirnhälften, dann Ödeme der Beine und Schmerzen in ihnen, die immer stärker wurden und schliesslich das Krankheitsbild beherrschten. Dazu traten Ekchymosen in der Haut und in den Schleimhäuten auf. Mehrere Tage vor dem Exitus letalis ergab die Untersuchung:

Rote Blutkörperchen	920 000
Weisse Blutkörperchen	6 520
Hämoglobingehalt	12 %.

Die Obduktion ergab zunächst starke Sklerosierung der Diploë des Schädels; dann wurden noch der rechte Ober- und Unterschenkel, der rechte Oberarm, das Sternum, das Becken und die Wirbelsäule durchsägt. Sämtliche Knochen ergaben höchst auffällige Verhältnisse. Die Marksubstanz war nämlich durch ein knochenartiges, hartes, weisslich-graues Gewebe substituiert. Es differenzierte sich dasselbe von der Knochensubstanz nur durch die Farbe, durch durchschimmernde blaue und rötlichblaue Partien. Nirgends

gelang es, irgendwelche weichere Tumormassen zu finden. Am Femur war das proximale Ende ganz eburneiert. Das Gewicht des Femur betrug 770 Gramm, das der Tibia und Fibula 600 Gramm. Es handelte sich also um einen Fall von malignem Ovarialtumor, der durch Sklerosierung des ganzen Skeletts eine schwere Anämie zur Folge gehabt hatte.

Nicht selten bewirken auch die Metastasen im Knochenmark Erscheinungen eigentlicher perniziöser Anämie. Nach *Borst* (Geschwulstlehre) fand *Epstein* bei einem Brustkrebs, der Metastasen im Knochenmark gesetzt hatte, perniziöse Anämie mit teilweise leukämischem Blutbefund (Verminderung der Erythrozyten, zahlreiche Normo- und Megaloblasten, Vermehrung der weissen Blutkörperchen, besonders der neutrophilen Markzellen), und *Borst* rät daher, bei den beobachteten Fällen von schwerer fortschreitender (perniziöser) Anämie im Gefolge eines Karzinoms das Knochenmark zu untersuchen; selbst wenn makroskopisch keine sichtbaren Knoten oder Infiltrate zu finden sind, oder überhaupt nichts Charakteristisches, findet man bei mikroskopischer Untersuchung metastatische Eruptionen vor, wie *Borsts* Fälle von Magenkrebs mit perniziöser Anämie lehrten, bei welchen an der Peripherie des Markes der Röhrenknochen unbedeutende rötliche Fleckung des Fettmarkes sich fand, während mikroskopisch kapilläre Embolien, Thromben mit reichlicher Neubildung von Cylinderzellenschläuchen u. s. w., verbunden mit lymphoider Umwandlung des Markes nachgewiesen wurden.

Im Anschluss hieran seien die wichtigeren Ergebnisse der Beobachtungen über unsern Gegenstand, die noch nicht erwähnt sind, kurz angeführt. 1894 hat *Sasse* (Archiv für klinische Chirurgie) aus der chirurgischen Abteilung des St. Hedwigkrankenhauses zu Berlin ebenfalls einen Fall von Ostitis karzinomatosa bei Karzinom der Prostata veröffentlicht. Derselbe ist identisch mit den Fällen v. *Recklinghausens*.

Sternberg weist betreffs der Entstehungshypothese im Knochenmark besonders auf den einen Punkt hin, dass diese Knochenkrebse vorzugsweise und zuerst in den Teilen auftreten, wo sich spongiöses Knochengewebe befindet bezw. dort, wo der Knochen selbst am blutreichsten ist, zum Beispiel in den Epiphysen der langen Röhrenknochen, den Wirbelkörpern und in der Diploë des Schädels. Hier wäre die reichlichste Gelegenheit zur Metastasenbildung.

Die Fälle von *Bamberger* und *Paltauf* sowie *Kolisko* hatten das Besondere, dass trotz der medullären Beschaffenheit, welche sowohl das Karzinom der Prostata selbst, als auch viele der Knochenmetastasen zeigten, doch zweifellos Osteoplastik vorhanden war, wie die ausgedehnte Sklerose der Wirbelkörper und die hyperostotischen Veränderungen an den Röhrenknochen und der Klavikula bewiesen. *Kolisko* konnte sogar aus dem Grade der Osteoplasie annähernd die Reihe bestimmen, in welcher die Knochen affiziert worden waren. Bei der Wirbelsäule war es merkwürdig, dass durch den Abbau von Knochen, der zunächst stattgefunden hatte, eine Einknickung an der Stelle des elften Brustwirbels entstanden war, und dieser Zustand durch die dann eintretende Osteoplasie fixiert wurde. Er gibt am Schluss seiner Arbeit das Ergebnis dieser pathologisch-anatomischen Fortschritte für die klinische Diagnose: Finden wir in Zukunft bei einem Manne in höheren Jahren ähnliche Verbildungen an den Knochen mit zunehmender Abmagerung und Kachexie, haben wir die Schilddrüse nicht zu untersuchen vergessen, so dürfte wohl schon der Befund von Vergrösserung und Verhärtung der Prostata genügen, um die Diagnose mit ausserordentlicher Wahrscheinlichkeit zu gestatten. Es wird nur darauf ankommen, wieviel über den Zustand der Knochen zu ermitteln gelingt. Man wird dabei mit besonderer Genauigkeit die bekannten Prädilektionsstellen der Metastasen berücksichtigen. Neben der Inspektion und Palpation kann

auch die Untersuchung mit Röntgenstrahlen in Anwendung kommen. Über die Resultate solcher Untersuchungen hat *Fränkel* berichtet.

Im Jahre 1901 hat *Erbslöh* aus dem Pathologischen Institut in Strassburg abermals 5 Fälle berichtet von osteoplastischem Karzinom: drei Primärkrebse der Prostata, ein primärer Magenkrebs und ein primäres Gallengangskarzinom, die letzten beiden bei weiblichen Individuen. Sie haben wiederum die *v. Recklinghausen*'schen Beobachtungen bestätigt. Besonders schön zu beobachten war bei ihnen, dass in den primären Herden der Krebs nicht so rücksichtslos in das Grundgewebe eingedrungen war, als das sonst zu geschehen pflegt. In allen Fällen hatte von den primären Herden aus eine Infiltration des Grundgewebes mit Krebszellen ganz in der Art einer Rundzelleninfiltration stattgefunden, eine Wuchsform, welche den primären Herden der osteoplastischen Krebse sehr häufig zuzukommen scheint. Der neugebildete Knochen fand sich in gleicher Weise in den Tumoren, welche in den Markräumen der Spongiosa gelegen waren, wie in den Tumoren der Markhöhle und in den Krebswucherungen, welche über die Grenzen des alten Knochens hinaus bis unter das Periost vorgedrungen waren und dasselbe emporgehoben hatten. Bei den Tumoren der Spongiosa sah man, dass in den von den alten Knochenbälkchen gebildeten Räumen neue Knochenbälkchen entstanden waren. Mazerierte man den Knochen, so konnte man besonders deutlich erkennen, dass er an den erkrankten Stellen viel feinporiger war als an den gesunden. Die das Periost vorwölbenden Tumoren erschienen mehr oder weniger dicht mit Knochenspikulis durchsetzt.

Es erübrigt nun noch, auf die mikroskopischen Verhältnisse bei der Osteoplastik näher einzugehen. Bei diesen *Sasse-v. Recklinghausen*'schen Fällen fand sich Folgendes: Bald schmälere, bald dickere Stränge epithelial geordneter Zellen lagen in Kapillarröhren, die mit Endothel bekleidet

waren. Solche in Röhren gewachsene, epithelial geordnete Zellstränge verzweigten sich mit einander ganz ähnlich wie Blutkapillaren. Im Bereich dieser mit Krebssträngen gefüllten Röhren waren mit roten Blutkörperchen gefüllte Kapillaren nur in geringer Anzahl aufzufinden, zahlreicher dagegen in dem noch gesunden Markgewebe. In dem Grenzgebiet beider Gewebsarten traf man öfters Kapillarröhren, in denen sich rote Blutkörperchen an die eingeschlossenen Epithelstränge unmittelbar anreihten. Zuweilen, und dieses vorzugsweise in den kleineren Kapillaren, setzte sich Blut- und Epithelstrang scharf von einander ab, zuweilen, namentlich in den grösseren, erschienen an der Berührungsstelle die Epithelien noch mit roten Blutkörperchen untermischt. Diese Mischung zwischen Epithelien und Blut fand sich aber auch an anderen Stellen. Sehr häufig waren nämlich innerhalb der Epithelstränge kleine Häufchen roter Blutkörperchen zwischen Geschwulstzellen eingeschlossen.

An diesen Bildern gewann man den Eindruck, dass ein präformiertes Röhrensystem mit Epithelmassen gleichsam injiziert worden war, ferner dass es höchst wahrscheinlich Blutkapillaren waren, welche sich mit den neuen Epithelien füllten. Die v. *Recklinghausen*'sche Hypothese, dass die Krebszellen sich zuerst in den Blutgefässen festsetzen, gewinnt hierdurch einen guten Stützpunkt.

Dadurch nun, dass präformierte Hohlräume injiziert wurden, war eine Anordnung der metastatischen Tumoren in richtiger Infiltration entstanden. Eine derartige Injektion wird aber nur dann zustande kommen können, wenn der Krebs sowohl in seiner Formenbildung, als auch in seiner Wachstumsrichtung von den Einrichtungen des Bodens, in welchem er wächst, abhängig ist. Dass in diesem Punkte die Metastasen mit dem primären Herd übereinstimmten, darauf ist früher schon hingewiesen worden.

Der neue Knochen wird innerhalb dieser Metastasen gebildet, inmitten des Gewebes, das zwischen den einzelnen

epithelial geordneten Zellsträngen gelegen ist. Derselbe kann auf verschiedene Weise entstehen. Selten sind Osteoblasten aneinandergereiht aufgetreten und haben den neuen Knochen hervorgebracht, zumeist ist derselbe aus faserigem Bindegewebe entstanden, das sich zwischen den einzelnen Epithelsträngen entwickelt hat, und zwar geht dieses Fasermark in den meisten Fällen, ohne dass Osteoblasten nachzuweisen wären, in osteoides Gewebe über; aus diesem ist dann durch Ablagerung von Kalksalzen fertiger Knochen geworden. Das Fasermark erscheint im Verhältnis zum epithelialen Teil des Tumors von wechselnder Mächtigkeit. An einzelnen Stellen findet man nur schmale Züge desselben zwischen den Epithelsträngen, an anderen Stellen dagegen treten in einem ausgedehnten Stratum von faserigem Bindegewebe Epithelstränge nur vereinzelt auf. — Die Bildung von Fasermark bleibt keineswegs immer auf den Bereich der Krebskapillarinjektion beschränkt; auch ausserhalb derselben, wenn auch in seiner unmittelbaren Nachbarschaft, kann sich faseriges Bindegewebe heranbilden; und auch an diesen Stellen findet man den Übergang von faserigem Bindegewebe zu osteoidem und fertigem Knochengewebe. Selbst die direkte Anbildung neuen Knochens durch Osteoblasten bleibt nicht ausschliesslich auf das Gewebe zwischen den einzelnen Krebssträngen beschränkt. So findet man z. B., dass sich über den Rand eines Krebsherdes hinaus Osteoblasten in das Fettmark vorgeschoben haben, in richtiger Reihe geordnet, und zwischen ihnen ist neuer Knochen angebildet worden.

Das Ergebnis lautet also dahin, dass zuerst innerhalb der Tumoren eine Knochenneubildung stattgefunden hat, ein Umstand, der bedeutet, dass diese zum inneren Wesen dieser Krebse gehört. Dann ist aber auch rings um die Tumoren Knochen gebildet, so dass Schalen um vereinzelte Krebsknoten entstanden sind, nach *v. Recklinghausen* als Wahrzeichen der reaktiven Reizung an ihrer Grenze, gleichsam Ketten von Grenzwachen, welche von dem alten

Gewebe her auf dem Wege einer entzündlichen Proliferation gegen den Feind aufgestellt worden waren. Hierin finden wir eine bemerkenswerte Analogie mit den desmo- und myoplastischen Vorgängen. Dort hatten wir eine lokale Heilung durch Narbenbildung und Etablierung dicker, derber Muskelplatten. Hier herrscht ebenso das Bestreben, die Tumoren in ihrer schädlichen Wirkung für den Körper auszuschalten, indem die vom Krebse herrührende Reizung des benachbarten Gewebes in diesem umgesetzt wird in Knochenneubildung, die zur Einschalung der knöchernen Tumoren führt. So ist in allen heteroplastischen Vorgängen eine Reaktion der gesunden Gewebe gegen die Eindringlinge zu finden, die ihre Unschädlichmachung und wenn möglich Vernichtung erstrebt. Dass dieses Ziel nie ganz erreicht wird, ist darin begründet, dass es eben das Charakteristikum der Krebselemente ist, dass sie fähig sind, alle Widerstände unbedingt aus dem Wege zu räumen.

Zum vollen Verständnis der osteoplastischen Vorgänge muss noch erwähnt werden, dass neben der Bildung von Knochen auch Zeichen der Resorption durch Riesenzellen in *Howship*'schen Lakunen in den *Sasse*'schen Fällen gefunden wurden. Namentlich ging in der Kompakta mit dem Vordringen des Tumors in den *Havers*'schen Kanälchen die Resorption Hand in Hand. Das endgültige Schicksal der neugebildeten Knochensubstanz, vorausgesetzt, dass nicht das Lebensende dem Prozess ein Ziel setzte, schien das der Osteomalazie zu sein, die möglicherweise mit dem zunehmenden Kapillarverschluss in Zusammenhang stand. Dass aber durch die Osteoplastik dem ergriffenen Knochen trotz regen Abbaus die Tragfähigkeit erhalten bleiben kann, und dass das Leiden sich nicht in Verkrümmungen und Spontanfrakturen zu äussern braucht, ist sicher.

Wir haben in den bisherigen Ausführungen nur von solchen Karzinomen bezw. Karzinommetastasen gesprochen, die vom Knochenmark aus wachsen. Dass wir nun im Verlauf der Krebse, die von aussen an den Knochen

heranwachsen, ähnliche Vorgänge finden werden, ist zu erwarten. *Borst* hat in seinem erwähnten Buche ein Beispiel eines sehr eigenartigen Verhaltens der vom Krebs durchwucherten Rippen bei Karzinoma Mammae aus seiner eigenen Beobachtung angegeben, und führe ich seinen Fall als Typus für diese Vorgänge an: Die Überreste des Knochens, welcher durch die wuchernden Karzinommassen destruiert wurde, waren in das Stroma des Krebses eingelagert; dieses war aus einem zellenarmen, streifigen Bindegewebe gebildet. Nicht selten stellte sich die Sache so dar, dass die Bindegewebsbalken des Krebsstromas, wo sie an die Knochenüberreste herantraten, breiter wurden und kontinuierlich übergingen in eine relativ dicke Schicht von mehr zellenreichem Bindegewebe, das den Knochenrest einhüllte und fast von allen Seiten gegen die anstossenden Krebsnester abschloss. Vor allem an den Grenzen des alten Knochens konnte man ein verschiedenes Verhalten des einhüllenden Bindegewebes konstatieren: erstens fanden sich Stellen, wo das Bindegewebe dem Knochen ohne jede Erscheinung von Zellenvermehrung glatt anlag; diese waren aber nicht eben häufig. Gewöhnlich sah man eine dem Knochen unmittelbar anstossende Schicht von Zellen (entweder einfach oder in doppelten Reihen) auftreten und bis zur bekannten Form des Osteoblastenbelages anwachsen. An diesen Stellen wurde neues Knochengewebe angebildet; der neugebildete Knochen zeigte die Beschaffenheit des osteoiden Gewebes. Fast überall fand man Osteoblasten an der äusseren Grenze dieses jungen Knochengewebes und konnte deshalb nicht zweifeln, dass unter den Umwandlungserscheinungen des Knochens hier auch eine Knochenanbildung eine gewisse Rolle gespielt hatte. Frug man aber, da doch der gesamte Eindruck der einer Knochenzerstörung war, nach solchem Knochenparenchym, welches der Zerstörung entgangen war, so fanden sich nur noch ganz kleine Überreste von solchem Gewebe und, diese von allen Seiten fest eingeschlossen in das schon er-

wähnte osteoide Gewebe; nur an einzelnen Stellen berührten die fraglichen Überreste noch die Oberfläche, d. h. waren sie nicht völlig vom Bindegewebe oder Osteoid-Gewebe eingeschlossen, und hier konnte auch, wenn auch nur in beschränktem Masse, noch ein Resorptionsvorgang nachgewiesen werden. Im grossen und ganzen hatte aber die Resorption längst aufgehört, und der gesamte Zustand war so zu deuten, dass die Zerstörung des Knochens durch das Karzinom nur kleine und unbedeutende Überreste des Knochens zurückliess, und diese nachträglich der Krystallisationspunkt für sekundäre Neubildung mässiger Mengen neuen Knochens geworden sind. Die fraglichen Überreste zeigten übrigens vielfach regressive Erscheinungen. Wieviel vom Stroma des Krebses als ehemaliges Knochengewebe angesprochen werden durfte, war schwer zu entscheiden. An manchen Stellen hatte man direkt den Eindruck einer mehr summarischen Entkalkung und Metaplasie des Knochens in Bindegewebe, weil sich an dieser Stelle noch Lamellensysteme nachweisen liessen, die sonst dem Bindegewebe fremd sind; es waren das solche Stellen, die man wohl als der Rindenschicht der Rippe angehörig bezeichnen konnte, da sie fast ausschliesslich die Peripherie der Geschwulst einnahmen und als eine im höchsten Masse aufgetriebene Rindenschicht der Rippe aufgefasst werden konnten. Es konnte also in diesem Falle durch das Mikroskop nachgewiesen werden, dass einmal eine Resorption der Knochensubstanz stattfand und nach der Resorption der Knochenbälkchen eine sekundäre Umhüllung der Überreste mit neugebildetem Knochengewebe eintrat, ausserdem aber eine summarische Umwandlung eines Teils der Knochenrinde stattfand, durch stärkste Dehnung, Entkalkung und Auflösung des ganzen Knochens in Bindegewebslamellen, die der Oberfläche der gesamten Geschwulst parallel liefen und geschichtet waren.

Die eben geschilderten Verhältnisse erinnern an die Befunde von *Askanazy,* welcher in den Knochenmetastasen

von Magen- und Prostatakrebsen die nekrotischen, abgestorbenen Splitter des alten, destruierten Knochens von jungem, neugebildetem Knochengewebe eingeschlossen fand; auch in *Askanazys* Fällen traten resorptive Prozesse (durch Osteoklasten) ganz zurück. *Askanazy* glaubt, dass die weitere Auflösung der eingeschlossenen nekrotischen Splitter durch die jungen Knochenzellen bezw. Osteoblasten in sehr schonender und langsamer Weise erfolge, sodass die letzteren zu gleicher Zeit eine knochenanbildende und knochenabbauende Tätigkeit entfalten würden. Eine weitere Begründung dieser interessanten Hypothese steht noch aus.

Dass es auch der Fall sein kann, dass durch Umwachsung des Knochens seitens des Tumors eine Periostitis hervorgerufen wird, die Knochenneubildung veranlasst, das wird der am Schluss angeführte Fall beweisen.

Bevor ich ihn anführe, möchte ich noch eine Bemerkung allgemeiner Art machen. Es ist ein Gesetz, dass die spezifischen Gewebszellen in der Nachbarschaft bösartiger Tumoren niemals progressive Veränderungen erkennen lassen oder anders ausgedrückt, dass die Gewebe um so eher und in um so ausgedehnterer Weise einer regressiven Metamorphose oder Atrophie anheimfallen, je stärker sie differenziert sind. Alle Stützsubstanzen aber können in einen Wucherungszustand geraten. Wir haben das in exquisiter Weise gesehen am Bindegewebe, am Knochen und auch an der glatten Muskulatur. Für die quergestreifte war es als höher differenziertes Gewebe nur in mikroskopischer Ausbreitung nachgewiesen, und auch dieser Befund ist noch umstritten.

Wir gehen jetzt über zur genauen Beschreibung unseres Falles und führen zunächst das Sektionsprotokoll an:

Kitzmann, Hans, 24 J. (mediz. Klinik) † 5. XII. 00, Obd. 7. XII. 00. (Dr. Borst.)

Die klinische Diagnose lautete: Carcinoma ventriculi. Epithelioma cutis. Metastasis in hepate. Neoplasmata ad cavum thoracis, dextrae pleurae. Perihepatitis circumscripta.

Sektionsprotokoll: Stark abgemagerte Leiche. Der Thorax in der Unterhälfte seitlich aufgetrieben: über den Rippen auf der rechten Seite sind massenhaft kleine Hervorwölbungen der Haut, z. T. mit der Haut verschieblich, z. T. die Haut darüber verschiebbar. Die Knötchen stellen sich dar als weissliche, längliche Neubildungen im Unterhautfettgewebe, z. T. als Verdickungen der Kutis und des subkutanen Fettgewebes von mehr diffusem Charakter. Die Knötchen sind ziemlich derb und weisslich.

In der Bauchhöhle besonders nach dem kleinen Becken Flüssigkeit mit viel Fibrinflocken, namentlich im kleinen Becken ist der Fibringehalt ein sehr bedeutender. Hier ist die Flüssigkeit mehr gelbrötlich. Muskulatur des Thorax von Knötchen durchsetzt; im Bereich der 3., 4., 5., 6. Rippe ist die Knochen-Knorpelgrenze aufgetrieben, unregelmässig buckelig; auf der linken Seite ist es die 4., 5., 6. Rippe. Die Knochen-Knorpel durchsetzt von weissen Knoten, dicht aneinander gereiht, konfluierend. Ganze Thoraxwand stark verdickt, ebenso das Mediastinum ganz infiltriert; die Pleura parietalis überall verdickt, die Interkostalmuskeln von weissen Knötchen durchsetzt. Die Infiltration der Knochen betrifft bloss die Knochen-Knorpelgrenze; es zeigt sich sehr deutlich, dass es sich um eine periostale Neubildung handelt, um eine Ossifizierung der mit zarten Knochenbälkchen durchsetzten Neubildung. In der rechten Pleura dieselbe Flüssigkeit wie in der Bauchhöhle, ebenfalls mit Fibrin vermischt. Rechte Lunge allseitig frei, wie die linke. In der linken Pleura ein wenig schwarzrote Flüssigkeit. Stark diffus infiltriert ist das ganze Mediastinum. Die Infiltration der Brustgefässe erstreckt sich gegen die Lunge hin. Perikardium parietale stark verdickt. Auch im Herzen dunkelrote Flüssigkeit. Äusserlich weissliche Knoten, streifig infiltriert. Das Herz sehr atrophisch. Über dem rechten Vorhof eine derbe Geschwulst, von 2 Markstückgrösse, diffus sich nach dem Ventrikel hin verlierend. Auch die Umgebung der Brust-Arterien und

Venen zeigt eine diffuse Infiltration mit Geschwulstparenchym. Perikardium viszerale milchig getrübt, stark verdickt. — Pleura parietalis ziemlich glatt, mit kleinen Knötchen gepolstert. Die rechte Pleura viszeralis zeigt massenhaft kleine Knötchen.

Sehr deutlich sind die Lymphgefässe infiltriert, besonders über den Lungenunterlappen ist das Lymphgefässnetz weisslich infiltriert, stark komprimiert, atelektatisch; in der Lunge sind nur kleine Knötchen zu sehen, dagegen zu fühlen ein ebensolches Netz, das den infiltrierten Lymphgefässen entspricht. Die grossen Gefässe und Bronchien sind rings umfasst von einer weissen, derben, gefässreichen Geschwulstmasse, die auch die Reste der Thymus umschliesst. An der Stelle der Thymus ein völlig abgekapselter Herd. Rechte Lunge hypostatisch, etwas ödematös, von Geschwulstbildungen verschont. Leber vergrössert, von Geschwulstbildungen über und über durchsetzt; an der Unterfläche sind die Gallenblase und der linke Leberlappen mit dem Magen verwachsen. Unterhalb des Magens im Mesokolon stark geschwellte Lymphdrüsen; das Netz und das ganze Zwerchfell verdickt, mit Knötchen durchsetzt, Magenwände diffus infiltriert. — Milz vergrössert, ziemlich derb, sehr blutreich, enthält überall kleine weissliche Knötchen, die konfluieren; Pulpa ganz flüssig, hyperämisch. Leichte Trübung des Überzuges der Leber, an den prominenten Teilen des linken Lappens, aber auch des rechten; Lymphdrüsen hinter dem Kolon transversum im Bereich der Flexura hepatis Koli und sämtliche periportalen Lymphdrüsen sind stark geschwellt und hart infiltriert. Das Netz zwischen Magen und Milz von Geschwulstknötchen durchsetzt, skirrhös, ebenso die linke Hälfte des Mesokolon, ebenso in der Gegend der Flexura sigmoidea massenhaft infiltrierte Lymphdrüsen. Die retroperitonealen, die grossen Gefässstämme umgebenden Lymphdrüsen ebenfalls stark infiltriert und geschwollen. Derb infiltriert sind die Leisten- und Ileozökaldrüsen. Pylorusregion des Magens infiltriert,

die Wände starr, der ganze Magen geschrumpft; nach dem Aufschneiden erscheint die Schleimhaut überall hyperämisch, die Submukosa weisslich-schwielig; auch das untersubkutane Bindegewebe verhärtet. An der kleinen Kurvatur eine schiefrige Narbe; nach dem Pylorus zu ist die Schleimhaut beetartig erhaben. Die Geschwulstmasse hat Schleimhaut und Submukosa infiltriert. Dicht am Pylorus ist die Schleimhaut mazeriert, in Lockerung begriffen; das ganze periportale Bindegewebe schwielig, mit kleinen Lymphdrüsen durchsetzt. Auch das Pankreas durch Zunahme des interstitiellen Bindegewebes verhärtet, von der Geschwulst nicht infiltriert. Leber auf Durchschnitten von kleinen und grossen Geschwulstknoten heimgesucht. — Niere stark anämisch, sonst ohne Besonderheiten, Nebennieren beide erhalten. Auch die mesenterialen Lymphdrüsen sind überall in derselben Weise verändert.

Pathol. Anatom. Diagnose: Infiltratio diffusa pleurae costalis dextrae carcinomatosa. Infiltratio carcinomatosa musculorum et cutis et subcutis parietis dextri thoracis. Periostitis ossificans carcinomatosa, pleuritis hämorrhagica dextra cum compressione lobi dextri; lymphangitis carcinomatosa pleurae pulmonalis dextrae, atelectasis lobi inferioris dextri, noduli metastatici pericardii, infiltratio scirrhosa et carcinomatosa mediastini totius diaphragmatis. Perihepatitis circumscripta fibrinosa; noduli metastatici confluentes hepatis comitantes capsulam Glissonii. — Glandulae periportales, retroperitoneales, bronchiales, omentales infiltratae durae. — Infiltratio diffusa carcinomatosa mucosae et submucosae ventriculi praecipue regionis pyloricae. — Glandula thymus persistens, infiltrata, ad partem necrotica. — Infiltratio medullaris lienis multiplex. Intumescentia pulpae lienis mollis. Anämia universalis.

Wie aus dem Sektionsbefund ersichtlich, handelt es sich um einen primären diffusen Magenkrebs mit aussergewöhnlich weiter Verbreitung, besonders auch im Gebiet

der serösen Häute. Uns interessiert hier vorwiegend der Befund an der rechten Thoraxhälfte, an welcher, wie erwähnt, eine ausserordentlich reichliche Knochenneubildung von Seiten der Rippen zu beobachten war. Die Rippen waren stark verdickt, ganz in das vom Karzinom durchsetzte, stark vermehrte peri- und parakostale Bindegewebe eingebettet, und sie zeigten auf Durchschnitten einen sehr charakteristischen Befund, indem man an vielen Stellen die alte z. T. aufgesplitterte Kortikalis der Rippen noch angedeutet fand und auf derselben senkrecht aufsitzend parallel gerichtete zarte Bälkchen knöchernen und osteoiden Gewebes konstatierte. Diese offenbar vom Periost der Rippen ausgehende mächtige Knochenwucherung konnte an manchen Stellen fast 2 cm in der Höhe betragen. Sie erinnerte durch die senkrechte Anordnung der Knochenbälkchen auf dem alten Knochen und durch die schöne parallele Struktur an die periostalen Osteosarkome der langen Röhrenknochen.

Mikroskopisch bot sich ein sehr zierliches Bild an den entkalkten Knochen. Man sah die Kortikalis der Rippe, und dieser aufgelagert eine Knochenneubildung, die weniger nach der lateralen als nach der medialen, also pleuralen Seite hin entwickelt war. Die stärkeren und schwächeren Bälkchen des neugebildeten Knochengewebes waren teils wirklich knöchern und bestanden dann aus schönem, lamellösen Knochen mit zierlich verästelten Knochenhöhlen, oder sie waren aus osteoidem Gewebe aufgebaut. Im allgemeinen stellte das neugebildete Knochengewebe eine Spongiosa dar, deren Hauptbälkchen aber, wie erwähnt, parallel geordnet waren und senkrecht auf der alten Kortikalis standen. Die mächtigeren und aus echtem Knochengewebe bestehenden Bälkchen lagen proximal der alten Kortikalis, und die ganz schwachen Bälkchen bezw. die aus osteoidem Gewebe aufgebauten Massen des jungen Knochengewebes lagen an der Peripherie der ganzen periostalen Auflagerung.

Sehr interessant waren in den jüngeren Knochenneubildungsbezirken die Vorgänge, welche zu der Entwickelung der Knochenspongiosa führten: Es war kein Zweifel, dass hierbei eine direkte Umbildung des Bindegewebes zu Knochen stattfand. Man sah hierbei in dem fibrösen Markgewebe, welches gleich noch näher beschrieben werden soll, bindegewebige Fibrillenbündel, welchen manchmal auch Kerne zugehörten, infolge einer Art Quellung stärker hervortreten und bei Giesonfärbung intensiver die Fuchsinfarbe aufnehmen. Diese Fibrillenbündel bildeten oft sehr lange, starre Züge, welche im allgemeinen parallel geordnet und ebenfalls senkrecht auf die alte Kortikalis gerichtet waren. Sie stellten häufig Verbindungen zwischen jungen osteoiden Bälkchen her oder auch zwischen solchen und älteren Knochenbälkchen. Wenn die erwähnten Fibrillenbündel sehr dicht standen, so konnten sie wie zusammensintern, und es konnte dadurch zur Bildung eines jungen Spongiosabälkchens kommen, indem zwischen den parallel gerichteten Fibrillenbündeln Querbrücken auftraten, sodass ein Maschenwerk entstand, in welchem Zellen lagen, mehr und mehr trat dann die fibrilläre Struktur der ganzen Substanz zurück, indem die Masse homogenisiert wurde. Bei den ganzen Vorgängen dieser periostalen Knochenentwickelung waren Osteoblasten bald deutlich beteiligt, bald nicht. Nach aussen war die periostale, neugebildete Spongiosa durch parallel aufgeschichtete Lagen von Bindegewebe gegen die Umgebung abgegrenzt.

Was nun das Markgewebe anlangt, so war es durchweg ein fibrilläres Bindegewebe, welches hier lockerer und dort dichter gefügt war, welches weiterhin viele Gefässe enthielt und in den jungen Partien reicher an Wanderzellen war als in den älteren Abschnitten. Nur an einzelnen Stellen fand man in den älteren Partien auch etwas Fettgewebseinlagerung im Marke.

Das Interessanteste aber war die Anwesenheit von Karzinommassen im Markgewebe, welche hier reichlich,

dort spärlich, teils in Form von soliden Nestern und diffusen Anhäufungen, teils in Form von Schläuchen auftraten. Stellenweise waren die Markräume fast bis auf den letzten Rest von Karzinomzellen infiltriert, und es war hier die karzinomatöse Wucherung ganz diffus; an anderen Stellen war aber in dem fibrösen Markgewebe nur wenig von Karzinom zu sehen, und es hatten sich hier schöne Zylinderzellenschläuche entwickelt. Durch die ganze Dicke der neugebildeten Knochenmasse konnte die karzinomatöse Infiltration des Markes verfolgt werden, und auch im Markgewebe des alten Knochens war sie nicht selten stark ausgedehnt, wobei dann eine fibröse Metamorphose des Markgewebes hervortrat, die stellenweise sehr beträchtlich war und offenbar auch mit Entkalkung und Resorption der Markspongiosa des alten Knochens einherging.

Wir haben es also in diesem Falle mit einem Karzinom des Magens zu tun, welches sich auch in und an den Rippen ausgiebig verbreitet hatte, und welches einerseits zu einer teilweisen Auflösung oder Zerstörung des alten Knochens geführt, andererseits eine Knochenneubildung bewirkt hatte, die vom Periost ausging, und die Dimensionen angenommen hatte, wie sie wohl nur selten zur Beobachtung kommen. Ausser der Massigkeit der Knochenneubildung war in unserem Falle auch interessant die Tatsache, dass ein Karzinom des Magens derartige sekundäre Wucherungen am Knochengewebe verursacht hatte. In der Regel sind es ja die Prostatakrebse, welche das Knochengewebe zu starker Neubildung anregen. Dass aber ein Magenkrebs einen derartigen Proliferationsreiz auf das Knochengewebe ausübt, gehört gewiss zu den grossen Seltenheiten. Wir müssen hier freilich an eine spezifische Wirkung der Krebszellen auf den Knochen denken, aber wir konnten an dem Verhalten des Krebsparenchyms in unserem Falle keinerlei Anhaltspukte finden, welche das Verständnis für einen solchen spezifischen Ein-

fluss hätten vermitteln können. Es spielen hierbei uns völlig unbekannte Faktoren mit.

Von grossem Interesse waren auch in unserem Falle die speziellen Vorgänge bei der Neubildung des Knochens, indem wir eine ausgiebige Metaplasie von Bindegewebe in Knochen auch ohne Osteoblastenbeteiligung beobachten konnten. Die Struktur des neugebildeten Knochens war ebenfalls sehr eigenartig: die Bälkchen sassen parallel gerichtet und senkrecht auf dem alten Knochen, und es deutete sich diese Struktur schon beim ersten Beginn der Knochenentwicklung an. Es ist naheliegend, hierbei daran zu denken, dass funktionelle Momente die Struktur des neuen Knochens beeinflussen; jedoch erscheinen die tatsächlichen Verhältnisse in unserem Falle einer solchen Auffassung durchaus nicht günstig.

Zum Schlusse habe ich noch die angenehme Aufgabe, dem Herrn Geheimrat Professor Dr. Ritter v. *Rindfleisch* für die gütige Übernahme des Referates und dem Herrn Professor Dr. *Borst* für die Überlassung des Falles und für die Unterstützung bei der Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

Literatur.

Borst: Die Lehre von den Geschwülsten.
v. Rindfleisch: Pathologische Gewebelehre.
Schmaus: Grundriss der Pathologischen Anatomie.
Leuzinger: Die Knochenmetastasen bei Krebs. Inaug.-Dissert. Zürich 1886.
v. Recklinghausen: Festschrift für Virchow 1891. Aufsatz über: Die fibröse und deformierende Ostitis, die Osteomalazie und die osteoplastische Karzinose in ihren gegenseitigen Beziehungen.
Lubarsch und Ostertag: Ergebnisse der allgemeinen und speziellen Pathologie. Jahrgänge 1895 und 1902.
Neusser: Wiener klinische Wochenschrift 1892.
Sasse: Archiv für klinische Chirurgie, Band 48.
Kolisko: Wiener medizinische Presse 1896.
Braun: Wiener medizinische Wochenschrift 1896.
Sternberg: Jahrbuch der Wiener Krankenanstalten 1896.
Bamberger und Paltauf: Wiener klinische Wochenschrift 1899.
Erbslöh: Virchows Archiv 163, 1901. Aus dem Pathologischen Institut in Strassburg: Fünf Fälle von osteoplastischem Karzinom.

Lebenslauf.

Ich, Paul Röllmann, aus Rhynern in Westfalen, bin geboren am 23. November 1880 zu Rhynern als Sohn des praktischen Arztes Dr. Röllmann in Rhynern. Ich besuchte zuerst 5 Jahre die Volksschule meiner Heimat, dann 3 Jahre die Rektoratschule in Menden (Westfalen) und darauf 5 Jahre das Gymnasium zu Attendorn (Westfalen), wo ich mir im Februar 1899 das Reifezeugnis erwarb. Im Mai 1899 bezog ich die Universität München. Das 2., 3. und 4. Semester brachte ich in Würzburg zu, wo ich im Februar 1901 das Physikum bestand. Im folgenden Sommersemester war ich in Strassburg, im 6. Semester in Berlin immatrikuliert. Im 7. Semester ging ich nach Würzburg zurück, wo ich mich im Wintersemester 1903/04 und im ersten Teil des Sommersemesters 1904 der ärztlichen Staatsprüfung unterzog. Vorstehende Dissertation habe ich unter der Leitung des Herrn Professor Dr. Borst verfasst.